

審査の結果の要旨

氏名 高村 将司

本研究は子宮内膜症の増殖・進展に寄与すると考えられているIL-17Aの作用メカニズムについて、ヒト子宮内膜症間質細胞初代培養系や子宮内膜症組織免疫組織化学染色法を用いて考察を加え、また得られた結果から好中球除去抗体を用いたマウス子宮内膜症モデルにより検証したものであり、下記の結果を得ている。

1. 子宮内膜症性卵巣嚢胞から間質細胞を分離培養し、IL-17A100ng/ml もしくは溶媒にて刺激し、得られた mRNA から全ヒト遺伝子発現をマイクロアレイ分析にて網羅的に解析した。マイクロアレイ解析の結果、IL-17A により最も発現が亢進した遺伝子は GRO- α /CXCL1 であった。同様に CXCL2、CXCL3、CXCL6、CXCL8 などの好中球ケモカインの発現亢進作用が確認された。
2. 子宮内膜症間質細胞上清の好中球遊走活性をボイデンチャンバー法を用いて調べた。IL-17A 刺激上清は、コントロールと比較し 3.2 ± 0.5 倍の好中球遊走を認め、その遊走活性は抗 GRO- α /CXCL1 中和抗体の添加により阻害され、 2.4 ± 0.3 倍にまで低下した。以上より、IL-17A が子宮内膜症間質細胞からの GRO- α /CXCL1 分泌を介した好中球遊走作用を持つことが示された。
3. 子宮内膜症性卵巣嚢胞における IL-17A、GRO- α /CXCL1、好中球の分布を免疫組織化学染色法にて確認した。好中球のマーカーとして好中球エラスターゼを用いた。IL-17A、GRO- α /CXCL1、好中球エラスターゼは、子宮内膜症性卵巣嚢胞内側の上皮直下間質に存在した。IL-17A 陽性細胞のうち、上皮直下に存在する IL-17A 分泌細胞は分葉核型を呈し、好中球であることが示唆された。
4. IL-17A を分泌する好中球の存在を確認するため、IL-17A 及び MPO (好中球のマーカー) の二重蛍光免疫染色を行なった。IL-17A と MPO の二重陽性細胞は、上皮直下の間質に検出され、好中球であることが示された。一方で間質深部に存在する IL-17A 陽性細胞は MPO 陰性であった。
5. マウス子宮内膜症モデルを作成し、抗 Gr-1 抗体による好中球除去操作を加えた影響を考察した。子宮片投与早期に好中球除去する群と、1週間経過した晩期に除去する群と、対照群の 3 群に分けて検討した。早期に好中球除去する群では他群に比べて、個数、総重量の減

少を認めた。一方、病変1個当たりの重量は有意差を認めないことから、好中球が子宮内膜症形成初期において子宮内膜症に寄与していることが示された。

以上、本論文はIL-17Aが、子宮内膜症間質細胞からのGRO- α /CXCL1を介した好中球遊走作用により子宮内膜症の進展に寄与することを見出した。また、子宮内膜症に存在する好中球がIL-17Aを分泌することが示された。マウスモデルにて好中球が病変初期形成に重要であることが確認され、IL-17Aによって誘導される好中球ケモカインや、好中球ケモカインの発現亢進作用を持つIL-17Aが、子宮内膜症の治療ターゲットとなる可能性が示された。これらの業績より学位の授与に値するものと考えられる。